

Original

Raquel González-Rubio¹
David Parra-Blázquez²
Isabel San-Juan-Sanz²
Guillermo Ruiz-Carrascoso³
Sara Gallego²
Luis Escosa-García⁴
Ana Robustillo-Rodella²

Evolución de la incidencia de pacientes con colonización e infección por bacterias productoras de carbapenemasas VIM en un hospital pediátrico en España

¹Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

²Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario La Paz, Madrid

³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

⁴Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Article history

Received: 7 August 2018; Revision Requested: 18 September 2018; Revision Received: 17 October 2018; Accepted: 8 November 2018

RESUMEN

Introducción. El objetivo del estudio es describir la evolución de la incidencia de infecciones y colonizaciones por bacterias productoras de carbapenemasas de tipo VIM (BPC-VIM) en pacientes ingresados en un hospital pediátrico de tercer nivel en Madrid entre 2012 y 2015.

Material y métodos. Estudio descriptivo de vigilancia epidemiológica. El sistema de vigilancia incluyó detección de casos (cribado de colonización por BPC de todos los pacientes ingresados con periodicidad variable según unidad de ingreso) y medidas de control (precauciones de contacto, identificación al ingreso de pacientes colonizados previamente, limpieza, formación, observación de adherencia a precauciones de contacto, cohortes). Se incluyeron los pacientes ingresados con primera muestra microbiológica positiva para BPC-VIM entre 2012 y 2015. Se realizó seguimiento de pacientes con colonización para detectar infección a través de historia clínica.

Resultados. Se detectaron 239 pacientes con colonización y 51 con infección por BPC-VIM (49,3% mujeres, 47,6% edad igual o menor a 5 meses, 52,1% ingresado en UCI). Las incidencias de infección y de colonización fueron, respectivamente, 2,6 y 6,7 casos por mil pacientes ingresados en 2012, 1,8 y 10,0 en 2014 y 0,3 y 5,0 en 2015. El 84,4% compartía unidad con paciente con muestra previa positiva. El 13,0% (31/239) de pacientes colonizados tuvieron infección posterior.

Conclusiones. La incidencia de pacientes pediátricos colonizados o infectados por BPC-VIM ha sido variable entre 2012 y 2015, con una clara disminución tras un periodo epidémico. La intensificación de las medidas de vigilancia y control

de la transmisión y la coordinación entre los servicios fueron claves en la reducción de casos afectados.

PALABRAS CLAVE: Bacterias resistentes a carbapenem, Carbapenemasa, Epidemiología, Control de la Infección, Pediatría.

Evolution of the incidence of colonized and infected patients by VIM carbapenemase-producing bacteria in a pediatric hospital in Spain

ABSTRACT

Introduction. The aim of this study is to describe the evolution of the incidence of infected and colonized patients with carbapenemase VIM-producing bacteria (CPB-VIM) at a national referral pediatric center in Madrid, Spain, between 2012 and 2015.

Material and methods. Descriptive epidemiological surveillance study. The surveillance system included case detection (screening for BPC colonization in all admitted patients, with periodicity according to the ward) and control measures (contact precautions, identification of previously colonized patients at admission, environmental cleaning, education, supervision of contact precautions, and patient cohort). All hospitalized patients with first positive microbiological sample for CPB-VIM in 2012-2015 were included. Colonized patients were followed through clinical history to evaluate later infection.

Results. We found 239 colonized and 51 infected patients with CPB-VIM (49.3% women, 47.6% were 5 months old or younger, 52.1% admitted at Intensive Care Unit). Infection and colonization incidence were, respectively, 2.6 and 6.7 cases per one thousand hospitalized patients in 2012, 1.8 and 10.0 in 2014 and 0.3 and 5.0 in 2015. Within these patients, 84.4% shared ward with other patient with previous positive sample. 13.0% (31/239) of colonized patients had a subsequent infection.

Correspondencia:
Raquel González Rubio
Escuela Nacional de Sanidad. C/Sinesio Delgado 10, 28029 Madrid.
raquel.grubio@gmail.com

Conclusions. We have shown data of pediatric patients affected by BPC-VIM, collected from an epidemiological surveillance system that included systematic screening at a national referral center. After an epidemic period, the incidence of cases went down. The surveillance and infection control measures intensification, as well as coordination with involved departments, were key in the handling of the situation.

KEYWORDS: Carbapenem-resistant bacteria, carbapenemase, epidemiology, infection control, pediatrics

INTRODUCCIÓN

Las resistencias bacterianas a antibióticos constituyen uno de los principales retos de la salud pública actual. Una de las que más preocupan es la ocasionada por bacilos gramnegativos, especialmente enterobacterias, resistentes a los carbapenémicos a través de la producción de carbapenemasas. En los últimos años, hemos asistido a una gran expansión de estas resistencias a nivel global y se espera que siga esta tendencia [1]. La prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en Europa es variada, desde países que no reportan ningún caso a pesar de vigilancia activa, como Islandia, hasta otros que se encuentran en situación endémica, como Grecia o Italia [2].

En España, los últimos datos publicados a nivel nacional indicaban una extensión de EPC inter-regional en 2015 [2]. En 2013, el Programa de Vigilancia de Resistencias a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología registró un total 777 casos procedentes de 53 hospitales [1] y un estudio multicéntrico describió una prevalencia del 0,04% de EPC en muestras clínicas de enterobacterias [3].

Las carbapenemasas tipo VIM son de localización plasmídica, junto con las de tipo IMP y NDM, pertenecen a la clase B de Ambler y se denominan metalobetalactamasas por tener un átomo de zinc en su centro activo. Las carbapenemasas detectadas en el Hospital Infantil Universitario La Paz (HILP) son mayoritariamente de tipo VIM [4], aunque la mayoría de car-

bapenemasas detectadas en hospitalización de adultos en el Hospital Universitario La Paz son de tipo OXA-48 [5].

Los primeros casos de EPC de tipo VIM publicados en España se detectaron en 2003 [6] y desde entonces se han descrito varios brotes en pacientes ingresados [7-9], algunos de ellos en unidades pediátricas [10-13]. Los estudios multicéntricos más recientes realizados en nuestro país muestran la presencia de carbapenemasas tipo VIM en un 22-25% del total de muestras de EPC analizadas [14-16]. En el HILP se observó una incidencia de bacterias productoras de carbapenemasas de tipo VIM (BPC-VIM) de 0,90% y 0,77% sobre el total de pacientes ingresados durante los años 2012 y 2013 respectivamente, describiéndose como una situación endémica en el hospital [4].

El objetivo de este estudio es describir la evolución de las infecciones y colonizaciones por bacterias productoras de carbapenemasas de tipo VIM en pacientes ingresados en el HILP entre los años 2012 y 2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de vigilancia epidemiológica con recogida de datos prospectiva en un hospital de tercer nivel situado en Madrid, España. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en el HILP con primera muestra microbiológica positiva para BPC-VIM detectados por el sistema de vigilancia de bacterias productoras de carbapenemasas (BPC) del hospital desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2015. Sólo la primera muestra positiva fue considerada. Se realizó seguimiento de cada paciente con primera muestra positiva para colonización hasta abril de 2016 para detectar infección a través de historia clínica.

El Hospital Universitario La Paz dispone de un sistema de vigilancia epidemiológica de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria que incluye vigilancia y control de BPC en todas sus áreas desde el año 2011. Este sistema reforzó sus medidas a inicios de 2015 como respuesta a un aumento en los casos de pacientes pediátricos afectados por BPC-VIM y se

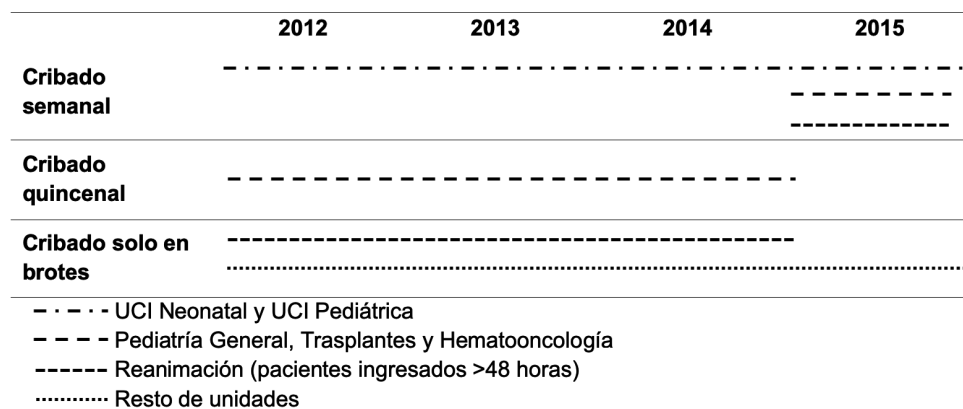


Figura 1 Sistemática de cribado según año y unidad de ingreso en el HILP durante los años 2012-2015

describe en los siguientes apartados.

Detección de casos. Para la detección de casos de colonización por BPC, se realizaba un cribado (frotis rectal) a todos los pacientes ingresados con una periodicidad distinta según el año y unidad de ingreso (figura 1). En unidades sin cribado sistemático, si se detectaba una muestra positiva se realizaba un cribado a todos los pacientes ingresados en la unidad en ese momento. Si se detectaba transmisión nosocomial en este cribado, se consideraba brote y se realizaba una vigilancia activa de la unidad. Esta vigilancia consistía en la realización de un cribado al ingreso a todo paciente nuevo así como un cribado semanal a todos los ingresados. Este seguimiento semanal se realizaba hasta el alta de la unidad de todos los casos prevalentes aparecidos en la misma. Posteriormente, se realizaba un cribado cada dos semanas durante seis semanas hasta conseguir cribados negativos en todos los pacientes ingresados, momento en el cual se consideraba el brote finalizado.

La detección de casos de infección se realizaba a través de la notificación por parte del servicio de Microbiología de toda muestra clínica con resultado positivo para BPC y posterior confirmación mediante revisión de la historia clínica.

Medidas de control. Las medidas de control consistían en: a) instauración de precauciones de contacto en pacientes colonizados o infectados, b) registro en sistema informático que permite la identificación al ingreso de pacientes colonizados o infectados, c) refuerzo de la limpieza de las superficies y de equipamientos clínicos en unidades con alto riesgo de colonización o infección por BPC, d) formación del personal clínico sobre precauciones de contacto, e) observación directa de la adherencia a las precauciones de contacto e higiene de manos y f) organización de pacientes afectados en cohortes. Desde inicios de 2015, dos profesionales del servicio de Medicina Preventiva (enfermería y medicina) dedicaron el 80% de su jornada laboral a la prevención y control de la infección en el HILP y se reforzaron todas las medidas de control mencionadas.

Métodos de detección en microbiología. Las muestras clínicas se sembraron en los medios de cultivo habituales y en las condiciones ambientales adecuadas en función del tipo de muestra. Las muestras de colonización se sembraron en agar MacConkey suplementado con 4 mg/L de cefotaxima. La sensibilidad antibiótica se realizó mediante los sistemas WIDER (Soria Melguizo), VITEK (BioMérieux) y/o E-test, estableciéndose los puntos de corte en función del CLSI [17]. Todas las enterobacterias sospechosas de producir carbapenemasa por métodos fenotípicos (antibiograma, test de Hodge Modificado, producción de metalobetalactamasa mediante sinergia de discos con EDTA) fueron confirmadas mediante técnicas de PCR a tiempo real específica para la detección de carbapenemasas OXA-48, VIM y KPC (OXVIK, Progenie Molecular). A los aislados con PCR negativa y productores de metalobetalactamasa se les realizó una segunda PCR para la detección de carbape-

nemasas NDM e IMP (Xpert Carba-R, Cepheid). Las técnicas de caracterización molecular de los aislados fueron distintas a lo largo del tiempo, utilizándose técnicas de RAPD (*Random Amplification of Polymorphic DNA*) en un brote producido por *K. pneumoniae* detectado en 2012 y rep-PCR (*Repetitive Element Palindromic PCR*) automatizada (Diversilab, BioMérieux) en un brote por *K. oxytoca* tipificado en 2014.

Se recogieron variables demográficas, microbiológicas y factores de riesgo descritos en la literatura (estancia, servicio de ingreso, diagnóstico principal, presencia de catéter vascular central y de ventilación mecánica, y coincidencia temporal y espacial con otro paciente colonizado o infectado).

Se describieron las variables cuantitativas con la mediana e intervalo intercuartílico (IIC) y las variables cualitativas con la frecuencia de cada categoría. Se calculó la curva epidémica para los casos incidentes de pacientes colonizados o infectados, agrupando Pediatría general, Trasplantes y Hematología por presentar idéntica sistemática de cribado. Se estimó la incidencia anual sobre el número de pacientes ingresados anualmente en todas las unidades del HILP y se calculó el porcentaje de pacientes colonizados que tuvieron una infección posterior. Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 12 para el análisis.

RESULTADOS

Se detectó un total de 290 pacientes colonizados o infectados por BPC-VIM, de los cuales 239 presentaron colonización y 51, infección. El 49,3% eran mujeres y el 47,6% tenía 5 meses o menos de edad. El 52,1% estaba ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En la tabla 1 se describen las características de los pacientes y del ingreso.

El año 2014 registró la incidencia anual de colonización o infección más alta con 11,8 pacientes por mil ingresos, disminuyendo en 2015 a 5,4‰. Ese año fue también el año con menor incidencia de infección, alcanzando un 0,3‰ (tabla 2).

Como se puede observar en la curva epidémica por servicios (figura 2), durante el periodo de estudio se caracterizaron dos picos de casos, en el año 2012 y 2014, ambos en la UCI Neonatal. Las UCI fueron las unidades con mayor número de casos de colonización e infección hasta 2015, reduciéndose éstos drásticamente mientras que se mantuvo el número de casos de colonización encontrado en años anteriores en el resto de servicios.

La mediana de estancia previa a la recogida de la primera muestra positiva fue de 17 días (IIC=7-43). Como se observa en la tabla 3, para el 82,4% de los pacientes la primera muestra positiva para BPC-VIM fue colonización, siendo infección en el 17,6% restante. En estos casos, la muestra clínica más frecuente fue sangre, seguida de localización quirúrgica y orina. El microorganismo aislado más frecuentemente fue la bacteria del género *Klebsiella* (59,0%).

El pico de casos del año 2012 fue producido por *K. pneumoniae* y se caracterizaron 9 cepas aisladas en 8 pacientes

Tabla 1	Características y factores de riesgo de los pacientes colonizados o infectados por BPC-VIM en el HILP, 2012-2015.
Sexo, n (%)	
Mujer	143 (49,3)
Hombre	147 (50,7)
Edad, n (%)	
<1 mes	54 (18,6)
1-5 meses	84 (29,0)
6-12 meses	37 (12,8)
1-4 años	65 (22,4)
5-9 años	21 (7,2)
>10 años	29 (10,0)
Estancia (días), mediana (IIC)	
Unidad de ingreso, n (%)	
UCI Neonatal	95 (32,8)
UCI Pediátrica	56 (19,3)
Pediatria general	32 (11,0)
Trasplantes	70 (24,1)
Hematooncología	16 (5,5)
Reanimación	6 (2,1)
Resto de unidades	15 (5,2)
Diagnóstico principal, n (%)	
Trasplante de órgano	67 (23,1)
Infección	69 (23,8)
Intervención quirúrgica	47 (16,2)
Neoplasia	19 (6,6)
TPH/TMO	9 (3,1)
Neoplasia hematológica	7 (2,4)
Otros	88 (30,3)
Dispositivos asociados, n (%)	
Catéter venoso central	125 (43,1)
Ventilación mecánica	59 (20,3)
Compartía planta con paciente con muestra positiva previa, n (%)	
Sí	244 (84,4)
No	34 (11,8)
No se sabe	11 (3,8)
Total, n (%)	
290 (100,0)	

IIC=Intervalo intercuartílico.

entre marzo y junio; en 7 pacientes los aislados estaban muy probablemente relacionados genéticamente. Durante el año 2014, los casos producidos por *K. oxytoca* constituyeron un brote muy importante cuyas características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas están publicadas por Herruzo et al., 2017 [13].

Respecto al perfil de sensibilidad en enterobacterias, todos los aislados fueron resistentes a betalactámicos excepto aztreonam (62,9% de aislados sensibles) presentando también sensibilidad a amikacina (92,4%), tigeciclina (86,5%), fosfomicina (82,2%), colistina (39,8%) y ciprofloxacino (38,5%). Imipenem fue el carbapenémico con menos actividad siendo solo

Tabla 2 Número de casos e incidencia anual (casos por mil ingresos) de pacientes colonizados e infectados por BPC-VIM en el HILP, 2012-2015.

	2012	2013	2014	2015
Pacientes con colonización (n=239)				
Casos (n)	58	48	89	44
Incidencia (‰)	6,7	5,5	10,0	5,0
Pacientes con infección (n=51)				
Casos (n)	22	10	16	3
Incidencia (‰)	2,6	1,1	1,8	0,3
Total (n=290)				
Casos (n)	80	58	105	47
Incidencia (‰)	9,3	6,6	11,8	5,4

Tabla 3 Características de las muestras microbiológicas de los pacientes colonizados o infectados por BPC-VIM en el HILP entre 2012-2015.

Tipo de muestra	n (%)
Colonización	
Frotis rectal	221 (76,2)
Otras	18 (6,2)
Total	239 (82,4)
Clínica	
Sangre	15 (5,2)
Orina	13 (4,5)
Localización quirúrgica	14 (4,9)
Aspirado bronquial	5 (1,7)
Otras	4 (1,3)
Total	51 (17,6)
Microorganismo	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	114 (39,3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	57 (19,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32 (11,0)
<i>Enterobacter</i> spp.	28 (9,7)
<i>Serratia marcescens</i>	26 (9,0)
<i>Escherichia coli</i>	17 (5,8)
<i>Citrobacter</i> spp.	13 (4,5)
Otros	3 (1,0)
Total, n (%)	290 (100,0)

sensibles el 4,4% de los aislados con una CMI₅₀ y CMI₉₀ de 4 y 32 mg/L, respectivamente. Todos los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* fueron resistentes a imipenem y meropenem; siendo los antibióticos que presentaron una mayor actividad: colistina (79% de los aislados sensibles), aztreonam (73%), ciprofloxacino (42,1%) y amikacina (26,3%).

En cuanto al seguimiento de los pacientes con colonización por BPC-VIM como primera muestra positiva, 31 de los 239 (13,0%) tuvieron una infección posterior. De estos 31, el 48,4% eran mujeres y la mediana de edad fue 9,2 meses (IIC=4,7-38,5). El tipo de muestra con resultado microbiológico positivo fue sangre en 11 pacientes, aspirado bronquial en 6, orina en 4, herida quirúrgica en 3, bilis en 3, líquido quirúrgico en 3 y líquido cefalorraquídeo en 1. La mediana de tiempo entre colonización e infección fue de 41 días (IIC=10-238). De los restantes 208 pacientes sin infección posterior, el 48,1% eran mujeres y la mediana de edad fue 4,4 meses (IIC=1,1-19,1).

DISCUSIÓN

La amplia diseminación de las BPC en España y en nuestro entorno constituye un importante problema de salud pública en los últimos años que requiere aumentar los esfuerzos de vigilancia epidemiológica y control de estas resistencias bacterianas [18]. Son pocos los estudios publicados de vigilancia epidemiológica continua hospitalaria de BPC en España [12,14,19], siendo más habituales los estudios puntuales de casos o brotes [7-11,20,21] así como estudios de prevalencia [3,15,16,22,23]. El presente estudio muestra la evolución de la incidencia de pacientes pediátricos colonizados o infectados por BPC en un centro hospitalario detectados por un sistema de vigilancia epidemiológica con cribado sistemático de colonización por estas bacterias.

El importante número de casos de colonización por BPC-VIM detectado durante los años 2012 y 2013 hizo considerar la situación en ese momento como endémica en el HILP [4], reforzándose esa valoración tras el brote observado en la UCI neonatal en 2014 [13]. Sin embargo, la disminución radical de casos en 2015 pone en duda tal consideración, apoyando la hipótesis de que se trataba de una situación epidémica. Estas variaciones se debieron principalmente a la situación epidemiológica encontrada en las UCI Neonatal y Pediátrica, donde se detectaron la mitad de los casos en todo el periodo estudiado. En 2015, prácticamente desaparecieron los casos tanto de colonización como de infección en las UCI tras la intensificación de las medidas de control. También podría haber contribuido la instauración del programa de uso racional de antibióticos en la UCI pediátrica [24]. Por otro lado, se intensificaron igualmente las medidas de control en las unidades de Reanimación y Hematología, al pasar de un cribado únicamente en caso de brotes a un cribado sistemático semanal, lo que podría explicar el aumento de casos de colonización que se aprecia durante ese año. La continua detección de casos de colonización en 2015 en estas unidades así como en las unidades de Pediatría General y Trasplantes señala la importancia de seguir reforzando las medidas de vigilancia y control en todos los ser-

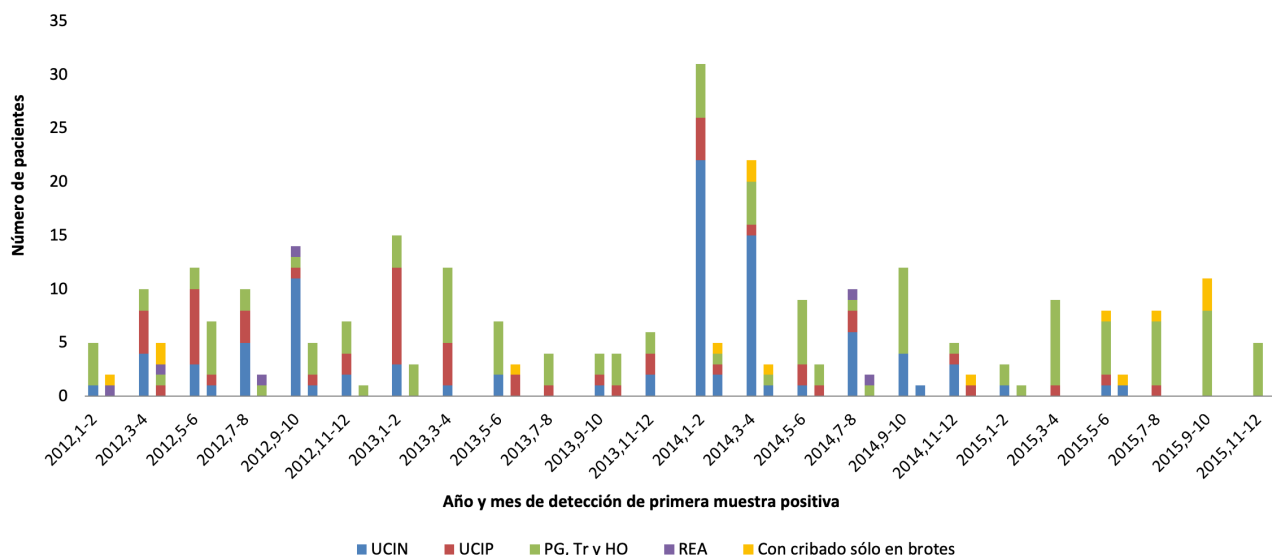


Figura 2 Curva epidémica de pacientes colonizados o infectados por BPC-VIM en el HILP, por unidad de ingreso, 2012-2015

UCIN: UCI Neonatal; UCIP: UCI Pediátrica; PG: Pediatría general; Tr: Trasplantes; HO: Hematología; REA: Reanimación. La primera barra de cada marca temporal se refiere al número de pacientes colonizados y la segunda al número de pacientes infectados.

vicios con pacientes que tienen mayor riesgo de colonización e infección por BPC.

Nuestro estudio presenta una ocurrencia de casos mayor entre 2012 y 2014 que algunos de los estudios publicados en nuestro entorno [12,25], aunque resulta difícil la comparación de los datos de incidencia debido a la variabilidad metodológica de los estudios publicados. Esta observación podría atribuirse al empleo de cribado sistemático de colonización en varias unidades así como a la presencia de un elevado número de pacientes de riesgo al ser el HILP un hospital de referencia nacional para una gran variedad de pacientes con patologías graves.

Los pacientes afectados presentaban factores de riesgo para la colonización o infección por BPC descritos en la literatura [5,8,26], como patologías graves subyacentes, procedimientos quirúrgicos o trasplantes de órgano sólido y hematopoyéticos, ingreso en UCI, estancia prolongada y uso de catéter venoso central o ventilación mecánica. La mayoría de los pacientes tenían una edad menor de 4 años, concentrándose especialmente el riesgo en los primeros 6 meses de vida, de manera similar a revisiones anteriores [27,28]. Datos como la negatividad del cribado al ingreso, la estancia prolongada previa a la recogida de la primera muestra positiva, la coincidencia temporal y espacial con otros pacientes afectados y la probable relación genética entre las cepas aisladas durante los brotes indican una transmisión nosocomial. Por ello, fueron claves el refuerzo en la formación del personal sanitario y la dedicación del equipo a la vigilancia y control de la transmisión cruzada intrahospitalaria.

En el presente estudio, el 13,0% de los pacientes colonizados presentaron una infección posterior. El porcentaje es si-

milar a lo reportado en adultos en otros países [29]. Debido a las limitaciones del diseño, no se estudiaron las diferencias de algunas características entre los pacientes únicamente colonizados y los que presentaron infección posterior, como la edad o la presencia de factores de riesgo.

En cuanto al tipo de BPC, la extensión de BPC-VIM es amplia en la región del Mediterráneo y con situación endémica en Grecia [2]. Las BPC detectadas en el HILP son de clase VIM y otros estudios han revelado el mismo tipo de BPC en pacientes pediátricos en nuestro entorno [10-12]. Esto difiere de lo encontrado en población general en nuestro país en los últimos años, siendo OXA-48 la clase de carbapenemasa más prevalente y VIM la segunda en frecuencia [14,16]. Respecto a la especie microbiológica, la diversidad de microorganismos involucrados apoya la descripción de la extensión actual de las carbapenemasas de clase VIM entre las distintas especies de BPC [1]. Las especies encontradas más frecuentemente, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, coinciden con otros estudios en población pediátrica en nuestro entorno [12]. También se ha encontrado una proporción importante de *P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp, esta variabilidad nos indica la gran capacidad de transmisión interespecie que poseen los elementos genéticos móviles que contienen la carbapenemasa tipo VIM.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones: 1) Los pacientes con colonización detectada en 2012 tienen mayor tiempo de seguimiento para presentar una infección posterior que aquellos detectados más tarde, 2) el porcentaje de pacientes que presentaron una infección tras ser detectada su colonización podría estar infraestimado al no ser posible la identificación de las infecciones diagnosticadas en otros centros, y 3)

no fue posible recoger algunos factores de riesgo de afectación por BPC, como antibioterapia previa.

En conclusión, se han presentado datos de incidencia de colonización e infección y características clínicas en pacientes pediátricos afectados por BPC-VIM. Estos datos fueron recogidos a través de un sistema de vigilancia epidemiológica con cribado sistemático de colonización en un centro hospitalario de tercer nivel de la Comunidad de Madrid. Tras un periodo epidémico, la incidencia de casos disminuyó, sobre todo en las UCI Neonatal y Pediátrica, siendo clave la intensificación de las medidas de vigilancia y control de la transmisión de BPC y la coordinación con los servicios implicados como Microbiología, Admisión y las distintas unidades de Pediatría.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al personal del servicio de Admisión y de Bioestadística del hospital su colaboración en este estudio y a todo el personal del hospital, pacientes y familiares su implicación en la vigilancia y control de las bacterias multirresistentes.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: what should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32 Suppl 4:17–23. DOI:10.1016/S0213-005X(14)70170-3.
- Albiger B, Glasner C, Struelens M, Grundmann H, Monnet D, the European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries. *Euro Surveill*. 2015;20(45):pii=30062. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062.
- Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2013;32(2):253–9. DOI:10.1007/s10096-012-1737-0.
- Herruzo R, Ruiz G, Burgos C, Perez-Blanco V, Gallego S, Mora E, et al. If you are looking for, you can find endemic bla-VIM gene microorganisms, in Children's Hospitals. *Glob Adv Res J Microbiol*. 2016;5(4):42–9. DOI:10.15167/2421-4248/jpmh2017.58.4.692
- Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(1):89–96. DOI:10.1093/jac/dks364.
- Tórtola MT, Lavilla S, Miró E, González JJ, Larrosa N, Sabaté M, et al. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two enterobacteriaceae isolates in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3492–4. DOI:10.1128/AAC.49.8.3492-3494.2005
- Tato M, Coque TM, Ruiz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo-beta-lactamase in Spain: toward endemicity? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007;45(9):1171–8. DOI:10.1086/522288.
- Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, Muñoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(1):420–7. DOI:10.1128/AAC.05036-11.
- Miró E, Segura C, Navarro F, Sorlí L, Coll P, Horcajada JP, et al. Spread of plasmids containing the bla(VIM-1) and bla(CTX-M) genes and the qnr determinant in *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(4):661–5. DOI:10.1093/jac/dkp504.
- Oteo J, Hernández-Almaraz JL, Gil-Antón J, Vindel A, Fernández S, Bautista V, et al. Outbreak of vim-1-carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(12):1144–6. DOI:10.1097/INF.0b013e3181efaa2d
- Cendejas E, Gómez-Gil R, Gómez-Sánchez P, Mingorance J. Detection and characterization of Enterobacteriaceae producing metallo-beta-lactamases in a tertiary-care hospital in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;16(2):181–3. DOI:10.1111/j.1469-0691.2009.02888.x
- Quintás Viqueiras A, Hernández Milán B, Soler Fancés MV. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital pediátrico. *Acta Pediátrica Esp [Internet]*. 2016 [cited 2018 Mar 19];74(8):183–7. Available from: <http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/originales/1301-enterobacterias-productoras-de-carbapenemasas-en-un-hospital-pediatrico>.
- Herruzo R, Ruiz G, Gallego S, Diez J, Sarria A, Omeñaca F. VIM-Klebsiella oxytoca outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit. This time it wasn't the drain. *J Prev Med Hyg [Internet]*. 2017;58(4):302. Available from: <http://www.jpmmh.org/index.php/jpmmh/article/view/692>. DOI:10.15167/2421-4248/jpmh2017.58.4.692.
- Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6344–7. DOI:10.1128/AAC.01513-13.
- Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect*. 2016;72(2):152–

60. DOI:10.1016/j.jinf.2015.10.008.
16. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3406–12. DOI:10.1128/AAC.00086-15.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Supplement M100-S21. CLSI, Wayne, PA, USA; 2015. ISBN 1-56238-990-4 [Electronic].
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae – 8 April 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
19. López MA, Torijano MJ, Ansede JC, Oteo J, Bischofberger C, Asensio A, et al. Vigilancia de multirresistencias en la Comunidad de Madrid: Plan de prevención y control de enterobacterias productoras de carbapenemasas. *Gac Sanit*. 2015;29(Espec Congr):225.
20. Rodela AR, Pérez CD-A, Sagrado TS, Ruiz-Garbajosa P, López MJP, Monge V. Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* in Spain, September 2009 to February 2010: control measures. *Eurosurveillance* [Internet]. 2012;17(7):20086. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.17.07.20086-en>.
21. Robustillo-Rodela A, Pérez-Blanco V, Espinel Ruiz MA, Ruiz Carrasco G, Figueira Iglesias JC, Abad Martín D. Successful control of 2 simultaneous outbreaks of OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2017;45(12):1356–62. DOI:10.1016/j.ajic.2017.07.018.
22. Gijón D, Curiao T, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Fecal carriage of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a hidden reservoir in hospitalized and nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2012;50(5):1558–63. DOI:10.1128/JCM.00020-12.
23. Ruiz-Garbajosa P, Hernández-García M, Beatobe L, Tato M, Méndez MI, Grandal M, et al. A single-day point-prevalence study of faecal carriers in long-term care hospitals in Madrid (Spain) depicts a complex clonal and polyclonal dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(2):348–52. DOI:10.1093/jac/dkv355.
24. Paño-Pardo JR, Schüffelmarm-Gutiérrez C, Escosa-García L, Laplaza-González M, Moreno-Ramos F, Gómez-Gil R, et al. Opportunities to improve antimicrobial use in paediatric intensive care units: a nationwide survey in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;22(2):171–7. DOI:10.1016/j.cmi.2015.10.015.
25. Colombo S, Scolfaro C, Calitri C, Denina M, Carraro F, De Intinis G, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae (CPE) in the pediatric setting: results from an 18-month survey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(5):599–601. DOI:10.1086/675843.
26. Karaaslan A, Soysal A, Altinkanat Gelmez G, Kepenekli Kadayifci E, Söyletir G, Bakir M. Molecular characterization and risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacilli colonization in children: emergence of NDM-producing *Acinetobacter baumannii* in a newborn intensive care unit in Turkey. *J Hosp Infect*. 2016;92(1):67–72. DOI:10.1016/j.jhin.2015.09.011.
27. Logan LK. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an emerging problem in children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;55(6):852–9. DOI:10.1093/cid/cis543.
28. Chiotos K, Han JH, Tamma PD. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(1):2. DOI:10.1007/s11908-015-0510-9.
29. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2016;44(5):539–43. DOI:10.1016/j.ajic.2015.12.005.